



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09268176 A**(43) Date of publication of application: **14.10.97**

(51) Int. Cl

C07D211/22
A61K 31/445
A61K 31/445
C07D211/36
C07D211/70

(21) Application number: **08078497**(22) Date of filing: **01.04.96**(71) Applicant: **EISAI CO LTD**

(72) Inventor: **IIMURA YOICHI**
NAITO TOSHIHIKO
SENAGA MASAHIRO
YAMANISHI YOSHIHARU

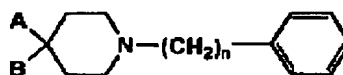
(54) **ARALKYLPIPERIDINE DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

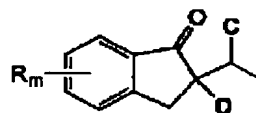
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as an acetylcholinesterase inhibitor and useful for treating and preventing various senile dementia, especially senile demantia of Alzheimer type.

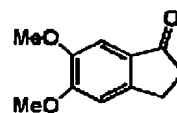
SOLUTION: This compound is represented by formula I {A is formula II [C is H or hydroxy; D is H or a lower hydroxyalkyl; R is H, a lower alkyl or a lower alkoxy; (m) is 0-4], etc.; B is H, hydroxy, etc.; (n) is 0-2} or its salt, e.g. 1-benzyl-4-(5, 6-dimethoxy-1-indanon-2yl) hydroxymethylpiperidine. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III with a compound of formula IV. The compound of formula I has strong acetylcholinesterase inhibiting activity having high selectivity and increases an amount of acetylcholine in a brain and is useful for treating and preventing memory disturbance, etc. The compound is orally, intravenously, intramuscularly, transrectally or percutaneously administered at a daily dose of 0.01-1000mg, preferably 1-100mg.



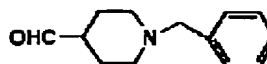
I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9 - 2 6 8 1 7 6

(43) 公開日 平成 9 年 (1997) 10 月 14 日

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C07D211/22

C07D211/22

A61K 31/445

AAM

A61K 31/445

AAM

AED

AED

C07D211/36

C07D211/36

211/70

211/70

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平 8 - 7 8 4 9 7

(22) 出願日 平成 8 年 (1996) 4 月 1 日

(71) 出願人 0 0 0 0 0 2 1 7

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

(72) 発明者 飯村 洋一

茨城県つくば市二の宮 4 - 5 - 8 7

(72) 発明者 内藤 俊彦

茨城県つくば市小白碓 6 1 6 - 5 4

(72) 発明者 世永 雅弘

茨城県つくば市松代 3 - 2 3 - 1 - 5 0
9

(72) 発明者 山西 嘉晴

茨城県竜ヶ崎市の松葉 3 - 2 - 4

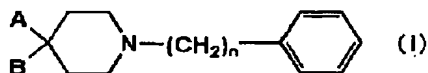
(54) 【発明の名称】 アラルキルピペリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 医薬として優れた作用を有する新規なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、好ましくは各種老人性痴呆症治療・改善剤、さらに好ましくはアルツハイマー型老年痴呆治療・予防剤を提供する。

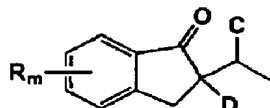
【解決手段】 下記一般式で表されるアラルキルピペリジン誘導体 (I) またはその薬理学的に許容される塩。

【化 1】



【式中、n は 0 または 1 ~ 2 の整数を、A は下記一般式で表される基、

【化 2】

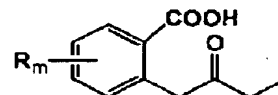


(式中、C は水素原子またはヒドロキシ基を、D は水素原子または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。R は同

一または相異なる水素原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれた基を、m は 0 または 1 ~ 4 の整数を意味する。)

または下記化学式で表される基を意味し、

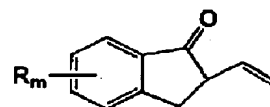
【化 3】



(式中、R および m は前記と同様の意味を有する。)

B は水素原子またはヒドロキシ基を意味し、さらに A と B が二重結合を形成して、下記化学式で表される基を形成してもよい。

【化 4】

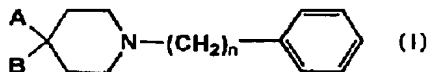


(式中、R および m は前記と同様の意味を有する。)

【特許請求の範囲】

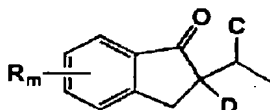
【請求項 1】 下記一般式で表されるアラルキルピペリジン誘導体 (I) またはその薬理的に許容される塩。

【化 1】



【式中、n は 0 または 1 ~ 2 の整数を、A は下記一般式で表される基、

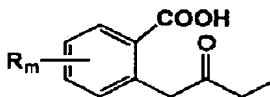
【化 2】



(式中、C は水素原子またはヒドロキシ基を、D は水素原子または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。R は同一または相異なる水素原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれた基を、m は 0 または 1 ~ 4 の整数を意味する。)

または下記化学式で表される基を意味し、

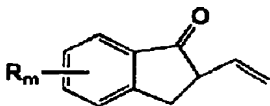
【化 3】



(式中、R および m は前記と同様の意味を有する。)

B は水素原子またはヒドロキシ基を意味し、さらに A と B が二重結合を形成し、下記化学式で表される基を形成してもよい。

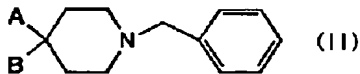
【化 4】



(式中、R および m は前記と同様の意味を有する。)

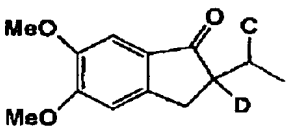
【請求項 2】 下記一般式で表されるアラルキルピペリジン誘導体 (II) またはその薬理的に許容される塩。

【化 5】



【式中、A は下記一般式で表される基、

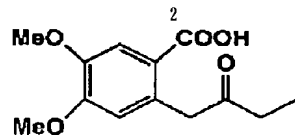
【化 6】



(式中、C は水素原子またはヒドロキシ基を、D は水素原子または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。)

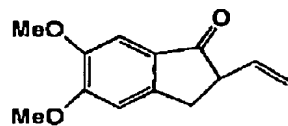
または下記化学式で表される基を意味し、

【化 7】



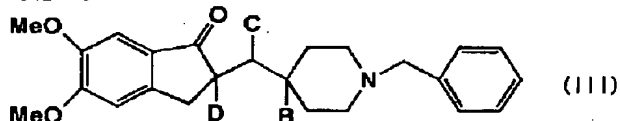
B は水素原子またはヒドロキシ基を意味し、さらに A と B が二重結合を形成し、下記化学式で表される基を形成してもよい。

【化 8】



【請求項 3】 下記一般式で表される請求項 1 ないし 2 記載のアラルキルピペリジン誘導体 (III) またはその薬理的に許容される塩。

【化 9】



【式中、B、C、D は前記と同様の意味を有し、B と C が二重結合を形成してもよい。]

【請求項 4】 下記化合物から選ばれた、請求項 1 記載のアラルキルピペリジン誘導体 (I) またはその薬理的に許容される塩。

(1) 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン

(2) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン

(3) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン

(4) 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)メチル-5,6-ジメトキシ-1-インダノン

(5) 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシメチル-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン

(6) 1-ベンジル-4-[3-(4,5-ジメトキシ-2-カルボキシフェニル)-2-オキソ]プロピルピペリジン

【請求項 5】 請求項 1 記載のアラルキルピペリジン誘導体 (I) またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項 6】 請求項 1 記載のアラルキルピペリジン誘導体 (I) またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤。

【請求項 7】 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項 6 記載の治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬として優れた作用を有する新規なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、好

ましくは各種老人性痴呆症治療・改善剤、さらに好ましくはアルツハイマー型老年痴呆治療・予防剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【発明の背景】老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが渴望されている。しかしながら現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

【 0 0 0 3 】

【従来技術】これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際にも試みられている。代表的なものとして、コリンエステラーゼ阻害剤として、フィゾスチグミン、テトラヒドロアミノアクリジンなどがある。

【 0 0 0 4 】

【本発明が解決しようとする問題点】しかし、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

【 0 0 0 5 】そこで本発明者らは、作用持続時間が長く、安全性が高い薬剤を開発すべく、長年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。その結果、以下に述べる一般式(1)で示されるアラルキルピペリジン誘導体が、所期の目的を達することを見出し本発明を完成した。

【 0 0 0 6 】具体的には下記の構造式(1)で示されるアラルキルピペリジン誘導体は、強力かつ選択性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、および従来この分野で汎用されているフィゾスチグミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

【 0 0 0 7 】本発明化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づいて見出されたものであり、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表される各種痴呆があるが、そのほかハンチントン舞踏病、ピック病、晩発性運動異常症などを挙げることができる。

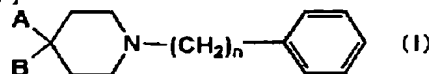
【 0 0 0 8 】従って本発明の目的は、医薬として、とりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規アラルキルピペリジン誘導体を提供することであり、またその製造法を提供することであり、さらにそれを有効成分とする医薬を提供することである。

【 0 0 0 9 】

【課題を解決するための手段】ここで、本発明にかかるアラルキルピペリジン誘導体(1)は、下記一般式で表される。

【 0 0 1 0 】

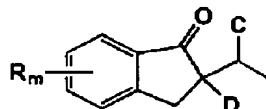
【化 1 0 】



10 【 0 0 1 1 】【式中、nは0または1～2の整数を、Aは下記一般式で表される基、

【 0 0 1 2 】

【化 1 1 】

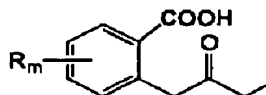


【 0 0 1 3 】(式中、Cは水素原子またはヒドロキシ基を、Dは水素原子または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。Rは同一または相異なる水素原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれた基を、mは0または1～4の整数を意味する。)

または下記化学式で表される基を意味し、

【 0 0 1 4 】

【化 1 2 】

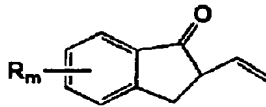


30 【 0 0 1 5 】(式中、Rおよびmは前記と同様の意味を有する。)

Bは水素原子またはヒドロキシ基を意味し、さらにAとBが二重結合を形成し、下記化学式で表される基を形成してもよい。(式中、Rおよびmは前記と同様の意味を有する。)

【 0 0 1 6 】

【化 1 3 】



40

【 0 0 1 7 】ここで、Rの定義における低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖または分枝アルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。また低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などを挙げることができる。

50 【 0 0 1 8 】次に、Dの定義における低級ヒドロキシア

ルキル基とは、ヒドロキシ基で置換された前記低級アルキル基を意味し、具体的には例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-*i*-プロピル基、2-ヒドロキシ-*i*-プロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基などを挙げる事ができる。

【0019】上記アラルキルピペリジン誘導体(I)として、より好ましくは下記アラルキルピペリジン誘導体(I)

【0020】

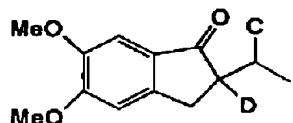
【化14】



【0021】【式中、Aは下記一般式で表される基、

【0022】

【化15】

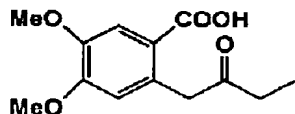


【0023】(式中、Cは水素原子またはヒドロキシ基を、Dは水素原子または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。)

または下記化学式で表される基を意味し、

【0024】

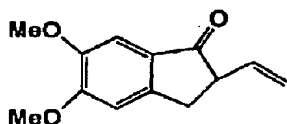
【化16】



【0025】Bは水素原子またはヒドロキシ基を意味し、さらにAとBが二重結合を形成し、下記化学式で表される基を形成してもよい。]

【0026】

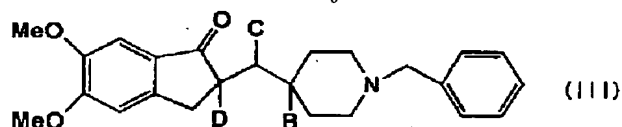
【化17】



【0027】またアラルキルピペリジン誘導体としてさらに好ましくは、アラルキルピペリジン誘導体(III)であり、下記一般式で表される。

【0028】

【化18】



【0029】【式中、B、C、Dは前記と同様の意味を有し、BとCが二重結合を形成してもよい。]

【0030】アラルキルピペリジン誘導体としてさらに好ましくは、下記化合物群から選ばれた化合物を挙げる事ができるが、本発明はこれらに限定されない。

(1) 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン

(2) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン

(3) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン

(4) 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)メチル-5,6-ジメトキシ-1-インダノン

(5) 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシメチル-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン

(6) 1-ベンジル-4-[3-(4,5-ジメトキシ-2-カルボキシフェニル)-2-オキソ]プロピルピペリジン

【0031】なお、本発明にかかるアラルキルピペリジン誘導体は、分子内に二重結合あるいは不斉炭素原子を有し、幾何異性体あるいは光学異性体が存在することがあるが、本発明においては限定されず、いずれか単一の異性体であってもよいし、2種類以上の混合物(EZ混合物、ラセミ体、ジアステレオマー混合物等)であってもよい。

【0032】さらに、本発明における薬理的に許容される塩とは、本発明にかかるアラルキルピペリジン誘導体と付加塩を形成するものであれば限定されないが、具体的には、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩などの無機酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などの有機酸の付加塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などのスルホン酸の付加塩、アミノ酸の付加塩などを挙げる事ができる。

【0033】次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤等の外用剤、坐剤および注射用製剤等が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0034】すなわち経口製剤を製造するには、アラルキルピペリジン誘導体と賦形剤、さらに必要に応じて酸化防止剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0035】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスタ

一チ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、増粘剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脂、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【 0 0 3 6 】 また注射用製剤を製造する際には、アラルキルピペリジン誘導体に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、酸化防止剤などを加えて、常法により製剤化する。

【 0 0 3 7 】 外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

【 0 0 3 8 】 使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、酸化防止剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【 0 0 3 9 】 本発明におけるアラルキルピペリジン誘導体の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また塩の種類・投与経路などによっても異なるが、通常成人 1 日あたり 0.01mg ~ 1000mg であり、好ましくは 0.1mg ~ 500mg であり、さらに好ましくは 1mg ~ 100mg であり、これを経口、静脈内、筋肉内、経直腸または経皮投与する。

【 0 0 4 0 】

【 発明の効果 】 次に本発明化合物のアセチルコリンエ

テラーゼ阻害剤としての有用性を示すため、以下に効果例として薬理実験例を掲げるが、本発明化合物あるいは用途がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【 0 0 4 1 】 (方法) アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用い、Ellman らの方法に基づいてアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。ラット脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被験体および DTNB [5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)] を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンが DTNB と反応し、生じた黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (IC_{50} , μM) を求めた。

; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88-95.

【 0 0 4 2 】 (結果) 下表に、本発明化合物の代表例のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、 IC_{50} 値 (μM) として示す。

【 0 0 4 3 】

【 表 1 】

化合物	IC_{50} (μM)
実施例 1	0.79
" 2	3.8
" 3	4.3
" 4	2.7
" 5	0.045
" 6	0.090
" 7	1.3
" 8	52

【 0 0 4 4 】 [IC_{50} (μM) ; 実施例 1 : 0.79、実施例 2 : 3.8、実施例 3 : 4.3、実施例 4 : 2.7、実施例 5 : 0.045、実施例 6 : 0.090、実施例 7 : 1.3、実施例 8 : 52]

表 1 から、本発明化合物の有する優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性が明らかである。

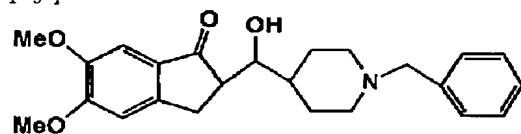
【 0 0 4 5 】 続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【 実施例 】

実施例 1 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノ-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジンの合成

【 0 0 4 6 】

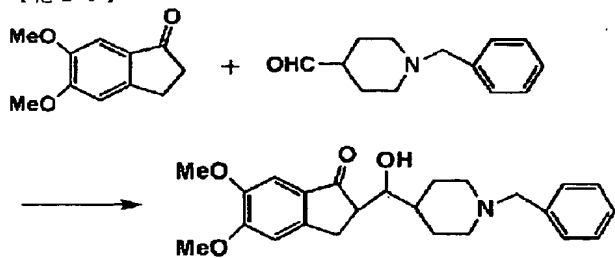
【 化 1 9 】



【 0 0 4 7 】 本標題化合物は分子内に不斉炭素原子 2 個を有し、計 4 種類の光学異性体が存在するが、通常は 2 組のジアステレオマー (1)、(2) として得られる。

【 0 0 4 8 】

【 化 2 0 】

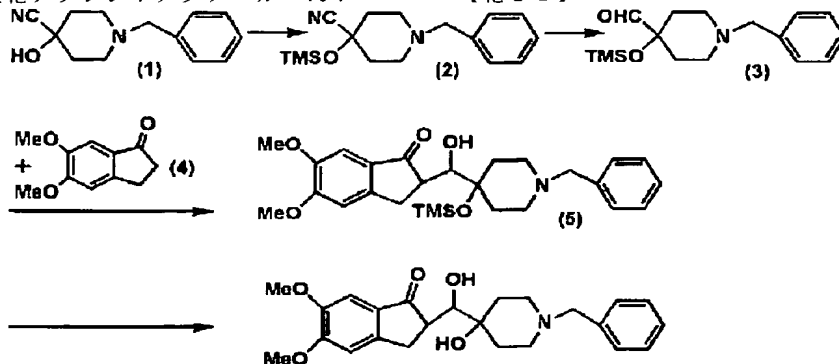


【 0 0 4 9 】 5,6-ジメトキシ-1-インダノン 5.00g(26.0 mmol)をテトラヒドロフラン 100mlに溶解し、窒素雰囲気下、ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 4.53ml(26.0 mmol)を注入した。これを -78℃に冷却し、リチウム・ジイソプロピルアミド・モノ(テトラヒドロフラン)、1.5M-シクロヘキサン溶液 [CAS登録番号, 123333-84-6] 19.1ml(28.7mmol)を加え1時間攪拌した。-78℃にて1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 6.35g(31.2mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を注入した後、-78℃にて15分攪拌した。1%-塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、析出した結晶を濾取し、クロロホルム/n-ヘキサンから三回再結晶し、白色結晶として、標題化合物のジアステレオマー(1) 1.23gを得た。(収率; 12%)

次いで、濾液を酢酸エチルにて抽出し、有機層をさらに飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、白色結晶 0.4gを得た。これをクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶し、白色結晶として、標題化合物のジアステレオマー(2) 0.26gを得た。(収率; 2.5%)

【 0 0 5 0 】 ジアステレオマー(1)

RI値(TLC); 0.45 (塩化メチレン:メタノール=10:



【 0 0 5 6 】 ① 1-ベンジル-4-シアノ-4-トリメチルシリルオキシピペリジン塩酸塩(2)

1-ベンジル-4-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン(1) [CAS登録番号, 6094-60-6] 10.3g(47.7mmol)を塩化メチレン(100ml)に溶解し、窒素雰囲気氷冷下、クロロトリメチルシラン 7.28ml(57.3mmol)、トリエチルアミン 7.32

1)。

融点: 205-206℃。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.50-1.60(2H, m), 1.60-1.73(2H, m), 1.79(1H, dd, J=4Hz, 13Hz), 1.92-2.02(2H, m), 2.74-2.84(2H, m), 2.98(2H, br, J=11Hz), 3.17(1H, dd, J=8Hz, 17Hz), 3.51(2H, s), 3.67(1H, dd, J=3.2Hz, 8Hz), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.30(1H, bs), 6.86(1H, s), 7.15(1H, s), 7.22-7.35(5H, m).

FAB-MS; m/z=396(M+H⁺).

10 【 0 0 5 1 】 ジアステレオマー(2)

RI値(TLC); 0.36 (塩化メチレン:メタノール=10:1)。

融点: 176-177℃。

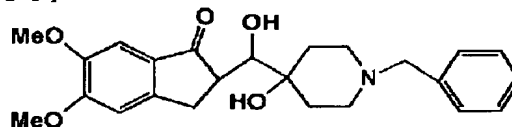
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.36-1.57(3H, m), 1.58-1.65(1H, m), 1.93-2.03(4H, m), 2.82-2.87(1H, m), 2.93-3.01(2H, m), 3.03(1H, d, J=8Hz), 3.16(1H, dd, J=4Hz, 17Hz), 3.53(2H, s), 3.89(3H, s), 3.96(3H, s), 4.13(1H, dd, J=2.4Hz, 8Hz), 6.88(1H, s), 7.14(1H, s), 7.23-7.34(5H, m).

FAB-MS; m/z=396(M+H⁺).

20 【 0 0 5 2 】 実施例 2 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジンの合成

【 0 0 5 3 】

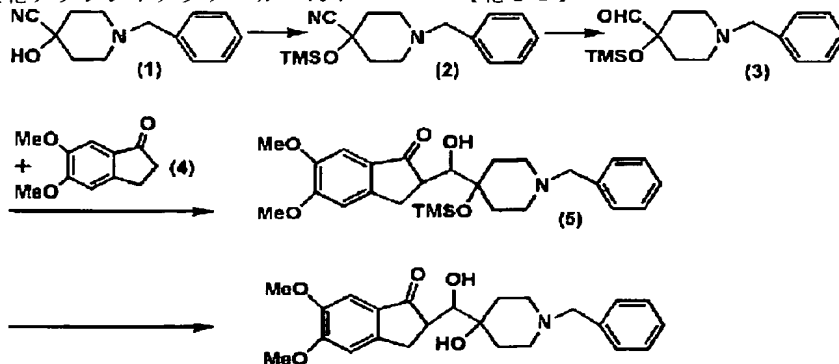
【 化 2 1 】



【 0 0 5 4 】 本標題化合物も分子内に不斉炭素原子2個を有し、計4種類の光学異性体が存在するが、通常は2組のジアステレオマー(3)、(4)として得られる。

【 0 0 5 5 】

【 化 2 2 】



ml(52.5mmol)を滴下後、室温にて30分間攪拌した。さらにクロロトリメチルシラン 4.24ml(33.4mmol)を加え、室温にて1時間15分攪拌した。10%-塩化アンモニウム水溶液と、2N-塩酸を加えて有機層を洗浄し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をイソプロピルエーテルにて固化し、無色固体として標

題化合物(2) 8.09gを得た。(収率; 52%)

【0057】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 0.25(9H, s), 2.10(1H, bs), 2.24(1H, bs), 2.69-3.01(4H, m), 3.34(1H, bs), 3.52(1H, bs), 4.12-4.22(2H, bs), 7.42-7.48(3H, m), 7.61-7.70(2H, bs).

FAB-MS; m/z=289(M+H⁺).

【0058】② 1-ベンジル-4-ホルミル-4-トリメチルシリルオキシピペリジン(3)

前記化合物(2) 8.01g(24.7mmol)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、空素雰囲気下、1.0M-水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサシラン溶液 61.6ml(61.6mmol)を-55℃にて10分間かけて滴下した。-65℃にて30分攪拌した後、1.0M-水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサシラン溶液 7.40ml(7.40mmol)を加えさらに15分間攪拌した。50%-酢酸水溶液と飽和食塩水を加えて有機層を洗浄し、さらに希食塩水、10%-炭酸ナトリウム水溶液、希食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮し淡黄色油状の標題化合物(3) 4.67gを得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。(収率; 65%)

【0059】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 0.15(9H, s), 1.54-1.62(2H, m), 1.86-1.95(2H, m), 2.37-2.47(2H, m), 2.54-2.65(2H, m), 3.51(2H, s), 7.25-7.34(5H, m), 9.50(1H, s).

【0060】③ 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチル-4-トリメチルシリルオキシピペリジン(5)

5,6-ジメトキシ-1-インダノン(4) 6.15g(32.0mmol)をテトラヒドロフラン(80ml)に溶解し、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA) 5.56ml(32.0mmol)を加えた。空素雰囲気下、これを-78℃に冷却し、リチウム・ジイソプロピルアミド・モノ(テトラヒドロフラン), 1.5M-シクロヘキサシラン溶液 20.3ml(30.4mmol)を加え25分間攪拌した。-78℃にて前記化合物(3) 4.66g(16.0mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を10分かけて滴下し、さらに-78℃にて30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と水の(1:1)混合液を加えて室温まで昇温した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層をさらに飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して淡黄色残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色固体として標題化合物(5) 3.94gを得た。(収率; 51%)

【0061】融点; 174-175℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 0.02(9H, s), 1.31-1.38(1H, m), 1.44-1.60(2H, m), 1.75-1.82(1H, m), 2.28-2.40(2H, m), 2.57-2.76(2H, m), 3.08-3.13(1H, m), 3.20-3.34(2H, m), 3.45-3.56(2H, m), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.13(1H, s), 6.85(1H, s), 7.16(1H, s), 7.21-7.34(5H, m).

FAB-MS; m/z=484(M+H⁺).

【0062】④ 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリ

ジン「ジエステレオマー(3)」

テトラヒドロフラン(25ml)に1.0M-フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 9.18ml(9.18mmol)を加え、水浴下、前記化合物(5) 2.96g(6.12mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。15分間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて二回、飽和食塩水にて一回洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物のジエステレオマー(3) 1.73gを得た。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、さらに標題化合物のジエステレオマー(3) 0.18gを得た。(収率; 計75%) これらをさらにメタノールと塩化メチレンの混合溶液にて溶解し、結晶が析出し始めるまで弱減圧下に濃縮した後氷冷し、無色プリズム晶として標題化合物のジエステレオマー(3)を得た。

【0063】ジエステレオマー(3)

融点; 185-186℃.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 1.26-1.42(2H, m), 1.61-1.81(2H, m), 2.19-2.28(2H, m), 2.48-2.58(2H, m), 2.87-2.96(2H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.43(2H, ABq, J=14Hz), 3.76(3H, s), 3.84(3H, s), 3.85(1H, m), 4.11(1H, s), 4.71(1H, d, J=6.2Hz), 7.03(1H, s), 7.08(1H, s), 7.19-7.33(5H, m).

FAB-MS; m/z=412(M+H⁺).

HPLC (Inertsil ODS-2, 4.6×150mm, CH₃CN:H₂O:70%HC1 0₄=300:700:1, 1.0ml/min, 254nm) retention time : 3.78min (100%).

【0064】⑤ 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン「ジエステレオマー(4)」

前記化合物(5) 974mg(2.01mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、水浴下、2N-塩酸 2.0ml(4.0mmol)を滴下した。10分間攪拌した後、水および酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて塩基性としてから抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、目的物を含む画分を濃縮した後、メタノールと塩化メチレンの混合液に溶解し、結晶が析出し始めるまで弱減圧下に濃縮した後氷冷し、無色プリズム晶として標題化合物のジエステレオマー(4) 376mgを得た。(収率; 45%)

【0065】ジエステレオマー(4)

融点; 180-181℃.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ(ppm) 1.31-1.77(4H, m), 2.20-2.33(2H, m), 2.48-2.57(2H, m), 3.04-3.25(3H, m), 3.45(2H, ABq, J=14Hz), 3.53(1H, dd, J=3.7Hz, 5.6Hz), 3.79(3H, s), 3.87(3H, s), 4.64(1H, s), 4.86(1H, d, J=5.6Hz), 7.05(1H, s), 7.12(1H, s), 7.20-7.34(5H, m).

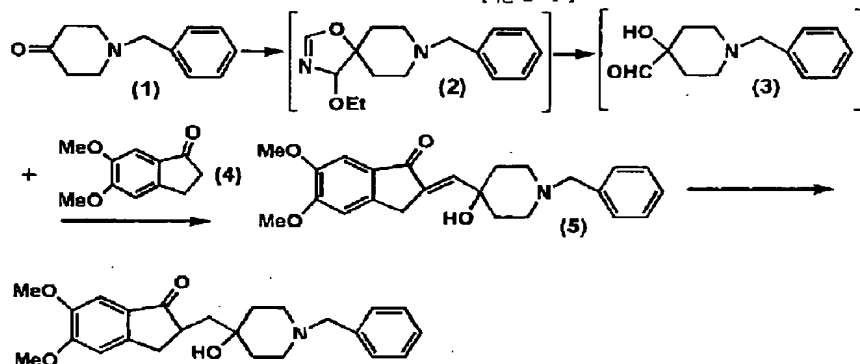
FAB-MS; m/z=412(M+H⁺).

13

HPLC (Inertsil ODS-2, 4.6×150mm, CH₃CN:H₂O:70%HC1
0.4=300:700:1, 1.0ml/min, 254nm) retention time :
4.85min (99.2%).

【 0 0 6 6 】 実施例 3 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(
5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジ
ンの合成

【 0 0 6 7 】

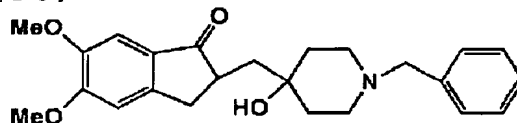


【 0 0 6 9 】 ① 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメ
トキシ-1-インダノン-2-イリデン)メチルピペリジン(5) 20
イソシアニドメチル-1H-ベンゾトリアゾール (別名: 1H-
ベンゾトリアゾール-1-イルメチル・イソシアニド) 2
0.0g(126mmol)をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、
空素雰囲気氷冷下、1-ベンジル-4-ピペリドン(1) 23.4m
l(126mmol)、(無水)エタノール 14.8ml(254mmol)を注
入後、90%-カリウム・t-ブトキシド 31.5g(253mmol)を
加えた。氷冷下30分間撹拌した後、室温にて一晩撹拌
し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和
食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し褐色油状残渣と
して化合物(2) 32.1gを得た。この残渣は精製すること
なく次の反応に用いた。

【 0 0 7 0 】 上記油状残渣をテトラヒドロフラン(100m
l)に溶解し、2N-塩酸 100mlを加え、室温にて一晩撹拌
した。氷冷下、2N-水酸化ナトリウム水溶液 120mlを徐
々に加えた後、酢酸エチルにて抽出した。乾燥後、減圧
濃縮して褐色油状残渣を得、これをシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて
精製し、化合物(3)を含む褐色油状残渣 9.06gを得た。
この残渣はさらなる精製をすることなしに次の反応に用
いた。

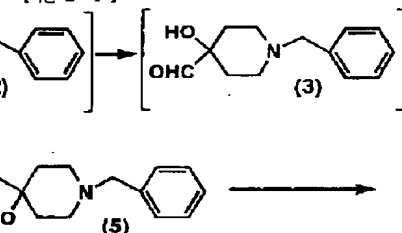
【 0 0 7 1 】 5,6-ジメトキシ-1-インダノン(4) 6.35g(3
3.0mmol)をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、空素雰
囲気下、ヘキサメチルホスホルアミド 5.75ml(33.0mmo
l)を注入した。これを-78℃に冷却し、リチウム・ジイ
ソプロピルアミド・モノ(テトラヒドロフラン)、1.5M-
シクロヘキサン溶液 22.0ml(33.0mmol)を加え40分間撹
拌した。-78℃にて上記化合物(3)を含む褐色油状残渣の
テトラヒドロフラン(30ml)溶液を注入した後、徐々に室
温まで昇温し一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶
液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層をさらに

【 化 2 3 】



【 0 0 6 8 】

【 化 2 4 】



水と飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して褐
色油状残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、白
色結晶 5.00gを得た。これをエタノールから再結晶し、
白色結晶として標題化合物(5) 3.01gを得た。【化合物
(3)からの収率: 23%]

【 0 0 7 2 】 融点: 174-175℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.77(2H, bd, J=13Hz),
1.88-2.05(3H, m), 2.46(2H, dt, J=2.4Hz, 11Hz), 2.63-2.71
(2H, m), 3.55(2H, s), 3.78(2H, d, J=1.6Hz), 3.92(3H, s), 3.
95(3H, s), 6.74(1H, t, J=2Hz), 6.79(1H, s), 7.27(1H, s), 7.
23-7.37(5H, m).

FAB-MS; m/z=394(M+H⁺).

【 0 0 7 3 】 ② 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(5,6-ジメ
トキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩
前記化合物(5) 2.96g(7.52mmol)をテトラヒドロフラン
(80ml)に溶解し、10%-パラジウム炭素触媒 (含水晶) 0.
3gを加え、室温常圧にて1.5時間水素添加した。触媒を
濾別後、濾液を減圧濃縮し黄色油状残渣を得た。これを
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/
メタノール系) にて精製し、標題化合物のフリー体 2.7
3gを得た。

【 0 0 7 4 】 フリー体

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.63-1.82(5H, m), 2.0
5(1H, dd, J=7.6Hz, 14Hz), 2.40-2.50(2H, m), 2.62-2.70(2
H, m), 2.76(1H, dd, J=4Hz, 17Hz), 2.96-3.03(1H, m), 3.36(1
H, dd, J=7.6Hz, 17Hz), 3.55(3H, s), 3.90(3H, s), 3.97(3H,
s), 6.85(1H, s), 7.16(1H, s), 7.22-7.36(5H, m).

【 0 0 7 5 】 これを 11%-塩化水素含有エタノールを用
いて塩酸塩とし、エタノールから再結晶し、白色結晶と
して標題化合物の塩酸塩 2.26gを得た。(収率: 70%)

【 0 0 7 6 】 塩酸塩

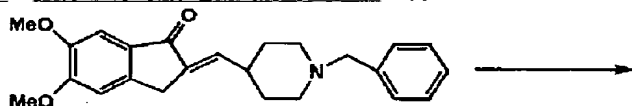
15

融点: 216-217℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.75(1H, bdd, J=2.4Hz, 14Hz), 1.93(2H, d, J=7.2Hz), 1.98(1H, bdd, J=2.4Hz, 14Hz), 2.37-2.53(2H, m), 2.69(1H, dd, J=4Hz, 17Hz), 3.00(1H, dq, J=3.2Hz, 7.2Hz), 3.12-3.30(3H, m), 3.32-3.41(2H, m), 3.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.14(2H, dd, J=12Hz, 43Hz), 5.52(1H, s), 6.87(1H, s), 7.12(1H, s), 7.42-7.50(3H, m), 7.66-7.75(2H, m).

FAB-MS; m/z=396(M+H⁺).

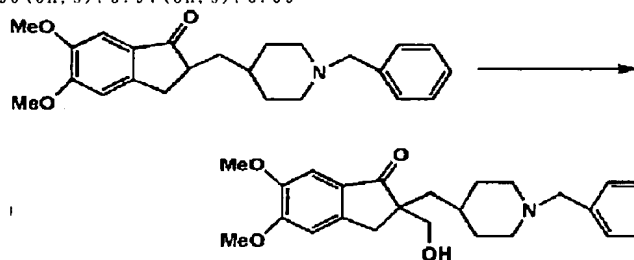
【0077】実施例4 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) 10



【0080】特開昭64-79151号公報の実施例3に記載された、1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン 30.0g(79.5mmol)をテトラヒドロフラン(500ml)と1-ブチルアルコール(250ml)に懸濁し、カリウム・1-ブトキシド 8.9g(79.3mmol)を加え、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。室温まで放冷後、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)にて精製し、ベージュ色固形物 7gを得た。これをさらにジイソプロピルエーテルから粉末化し、ベージュ色粉末として標題化合物 6.27gを得た。(収率: 21%)

【0081】融点: 130-132℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 2.20-2.60(8H, m), 2.78(1H, dd, J=3.2Hz, J=17Hz), 3.37(1H, dd, J=8Hz, 17Hz), 3.50-3.60(1H, m), 3.54(2H, s), 3.90(3H, s), 3.97(3H, s), 5.09



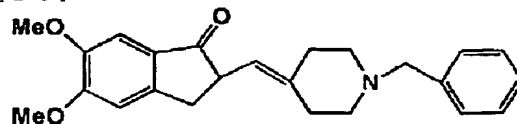
【0085】特開昭64-79151号公報の実施例4に記載された、1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン 15.0g(39.5mmol)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、ヘキサメチルホスホルアミド 6.88ml(39.5mmol)を加えた。これを-78℃まで冷却し、リチウム・ジイソプロピルアミド・モノ(テトラヒドロフラン)、1.5M-シクロヘキサン溶液を注入し30分間攪拌した。一方、75%-パラホルムアルデヒド 12gを170℃にて加熱分解してホルムアルデヒドを発生させ、上記

16

リデン)メチル-5,6-ジメトキシ-1-インダノンの合成

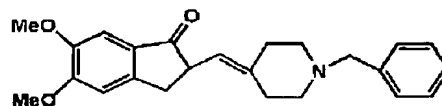
【0078】

【化25】



【0079】

【化26】



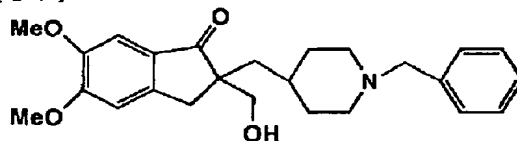
(1H, d, J=8.8Hz), 6.86(1H, s), 7.17(1H, s), 7.22-7.36(5H, m).

20 FAB-MS; m/z=378(M+H⁺).

【0082】実施例5 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシメチル-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジンの合成

【0083】

【化27】



30

【0084】

【化28】

反応液中に、-78℃にて15分間バブリングした。-78℃にて30分間攪拌後、徐々に室温まで昇温させ、一晚攪拌した。この中に飽和塩化アンモニウム水溶液 300mlを加え、さらにデカントにより不溶物を除いた。ここから酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して淡褐色油状残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、標題化合物のフリー

50

【 0 0 8 6 】 フリー体

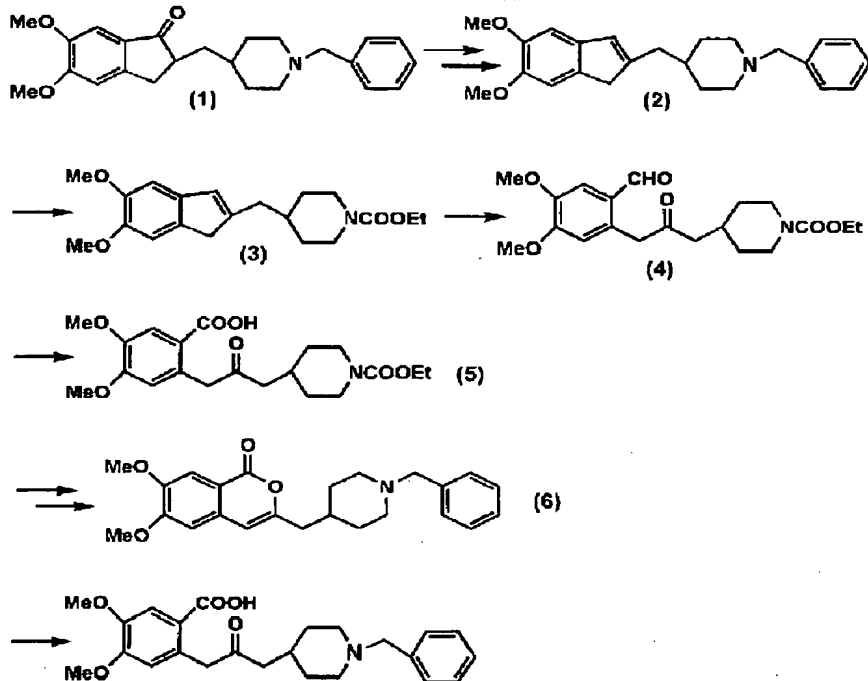
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.18-1.39(3H, m), 1.43(1H, bd, J=12Hz), 1.47-1.55(1H, m), 1.62-1.74(2H, m), 1.78(1H, bt, J=12Hz), 1.86(1H, bt, J=10Hz), 2.50-2.70(1H, m), 2.75(2H, dd, J=12Hz, 15Hz), 2.97(2H, dd, J=17Hz, 24Hz), 3.42(2H, s), 3.54(1H, d, J=10Hz), 3.78(1H, d, J=10Hz), 3.89(3H, s), 3.97(3H, s), 6.86(1H, s), 7.12(1H, s), 7.11-7.30(5H, m).

【 0 0 8 7 】 これを 11%-塩化水素含有エタノールを用いて塩酸塩に変換し、10%-含水エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶し、標題化合物の塩酸塩 8.40gを得た。(収率; 48%)

【 0 0 8 8 】 塩酸塩

融点; 175-178℃.

¹H-NMR(400MHz, D₂O) ; δ (ppm) 1.08-1.23(1H, m), 1.23-1.54(5H, m), 1.64(1H, bd, J=13Hz), 2.45-2.60(1H, m), 2.62



【 0 0 9 2 】 ① 1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインデン-2-イル)メチルピペリジン(2)

1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン(1) 100g(0.26mol)をメタノール(1000 ml)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム19.9g(0.53mol)を徐々に加えた。氷冷下1時間、さらに室温にて3時間攪拌した。氷冷下酢酸を徐々に加えてpH6とした後、減圧濃縮した。この残渣に水と飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。乾燥後、減圧濃縮して淡黄色油状残渣 102gを得た。この油状残渣に塩化メチレン(700ml)を加え、攪拌しながら 8.5%-塩酸含有酢酸エチル(200ml)を徐々に加えた。室温にて30分間攪拌した後、減圧濃縮して泡状淡黄色油状残渣 107gを得た。この油状残渣を塩化メチレンに溶解し、

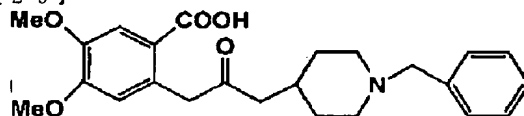
-2.75(1H, m), 2.94(2H, dd, J=18Hz, 28Hz), 3.05-3.16(1H, m), 3.16-3.26(1H, m), 3.48(2H, dd, J=11Hz, 53Hz), 3.62(3H, s), 3.72(3H, s), 4.00(2H, bs), 6.92(1H, s), 6.94(1H, s), 7.18-7.30(5H, m).

FAB-MS ; m/z=410(M+H⁺).

【 0 0 8 9 】 実施例 6 1-ベンジル-4-[3-(4,5-ジメトキシ-2-カルボキシフェニル)-2-オキシ]プロピルピペリジンの合成

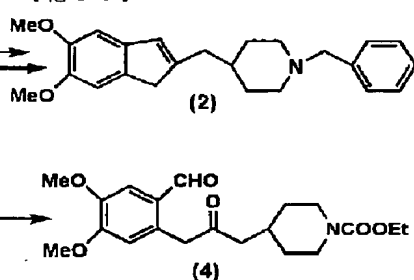
【 0 0 9 0 】

【 化 2 9 】



【 0 0 9 1 】

【 化 3 0 】



水と飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して白桃色結晶 96gを得た。これを酢酸エチルから再結晶し、白桃色結晶として標題化合物(2) 88.6gを得た。

(収率; 92%)

【 0 0 9 3 】 融点; 110-111℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.28(2H, dq, J=3.6Hz, 12Hz), 1.46-1.58(1H, m), 1.67(2H, bd, J=13Hz), 1.93(2H, dt, J=2.4Hz, 12Hz), 2.37(2H, d, J=7.2Hz), 2.86(2H, bd, J=12Hz), 3.22(2H, s), 3.48(2H, s), 3.867(3H, s), 3.874(3H, s), 6.39(1H, bs), 6.84(1H, s), 6.98(1H, s), 7.20-7.32(5H, m). FAB-MS ; m/z=364(M+H⁺).

【 0 0 9 4 】 ② 4-(5,6-ジメトキシインデン-2-イル)メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン(3)

前記化合物(2) 87.0g(0.24mol)をベンゼン(800ml)に溶解し、クロルギ酸エチル 36.6ml(0.38mol)を加えた。1時間加熱還流した後、室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、0.2N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して褐色油状残渣を得、この油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、無色透明油状残渣として標題化合物(3) 82.7gを得た。(収率; 100%)

【0095】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.08-1.22(2H, m), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.75(3H, m), 2.39(2H, d, J=6.4Hz), 2.73(2H, bt, J=13Hz), 3.24(2H, s), 3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 4.05-4.20(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 6.41(1H, s), 6.85(1H, s), 7.00(1H, s).

FAB-MS; m/z=345(M⁺).

【0096】④ 4-[3-(3,4-ジメトキシ-6-ホルミルフェニル)-2-オキソ]プロピル-1-エトキシカルボニルピペリジン(4)

前記化合物(3) 25.0g(72.4mmol)をテトラヒドロフラン(350ml)に溶解し、水(250ml)とメタ過ヨウ素酸ナトリウム 46.4g(217mmol)を加えた。氷冷下、0.39M-四酸化オスミウム/テトラヒドロフラン溶液 5.57ml(2.2mmol)

[四酸化オスミウム1gをテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し調製した]を10分間かけて滴下した。さらに室温にて30時間攪拌した後、重亜硫酸ナトリウム 1gを加えて10分間攪拌し、セライトを用いて不溶物を濾別し、さらに酢酸エチルにて洗浄した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して褐色油状残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡褐色結晶 8.82gを得た。これを酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶し、淡黄白色結晶として標題化合物(4) 6.30gを得た。(収率; 23%)

【0097】融点; 135-136℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.08-1.20(2H, m), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.70(2H, bd, J=13Hz), 2.00-2.13(1H, m), 2.55(2H, d, J=6.4Hz), 2.77(2H, bt, J=13Hz), 3.96(6H, s), 4.05(2H, bs), 4.08-4.16(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 6.67(1H, s), 7.30(1H, s), 9.90(1H, s).

FAB-MS; m/z=378(M+H⁺).

【0098】④ 4-[3-(3,4-ジメトキシ-6-カルボキシフェニル)-2-オキソ]プロピル-1-エトキシカルボニルピペリジン(5)

前記化合物(4) 6.14g(16.3mmol)をアセトニトリル(150ml)に溶解し、リン酸第一ナトリウム 0.78g(6.5mmol)の水(20ml)溶液と、30%-過酸化水素水 2.03ml(17.9mmol)を加えた。次に氷冷下、亜塩素酸ナトリウム 2.06g(22.8mmol)の水(20ml)溶液を30分間かけて滴下し、そのままさらに30分間攪拌した後、室温にして一晩攪拌した。氷冷下、重亜硫酸ナトリウム 1.5gを加えて5分間攪拌後、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。合わせた塩

化メチレン層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して黄白色結晶を得、これをメタノールから再結晶し、淡黄白色結晶として標題化合物(5) 5.21gを得た。

(収率; 81%)

【0099】融点; 163-164℃.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.08-1.22(2H, m), 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, bd, J=13Hz), 2.02-2.13(1H, m), 2.49(2H, d, J=6.4Hz), 2.79(2H, bt, J=13Hz), 3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05(2H, bs), 4.07-4.15(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 6.64(1H, s), 7.64(1H, s).

FAB-MS; m/z=394(M+H⁺).

【0100】⑤ 1-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシイソクマリン-3-イル)メチルピペリジン(6)

前記化合物(5) 4.40g(11.2mmol)をエタノール(100ml)に懸濁し、5N-水酸化カリウム水溶液[85.5%-水酸化カリウム 32.8gを水 100mlに溶解したもの]を加え、窒素雰囲気下、一晩加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷下、5N-塩酸および1N-塩酸を用いて中和し、減圧濃縮して塩を含む残渣を得た。これをメタノール(250ml)にて懸濁後、濾過して塩を除き、濾液を減圧濃縮して少量の塩を含む残渣を得た。この残渣をさらにメタノール(100ml)に懸濁後、濾過して塩を除き、濾液を減圧濃縮して少量の塩を含む残渣 4.39gを得た。この残渣をエタノール(100ml)に懸濁し、炭酸カリウム 2.32g(16.8mmol)を加えた。氷冷下、臭化ベンジル 1.20ml(10.1mmol)のエタノール(2ml)溶液を滴下した。そのまま10分間攪拌後、室温に戻してさらに5時間攪拌した。水を加え、氷冷下、1N-塩酸にて中和後、減圧濃縮し、得られた残渣を水と飽和食塩水にて懸濁し、塩化メチレンにて抽出した。合わせた塩化メチレン層を乾燥後、減圧濃縮して褐色残渣を得た。この残渣をメタノール(50ml)とベンゼン(50ml)に溶解し、氷冷下、2.0M-トリメチルシリルジアゾメタン 5.59ml(11.2mmol)を滴下した。このまま5分間攪拌し、さらに室温にして20分間攪拌後、減圧濃縮して褐色油状残渣を得た。この油状残渣をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、氷冷下、60%-水素化ナトリウム 0.31g(7.8mmol)を加え、そのまま5分間攪拌後、室温にしてさらに30分間攪拌した。氷冷下、1N-塩酸にて中和後、飽和食塩水を加え、塩化メチレンにて抽出した。合わせた塩化メチレン層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して赤褐色油状残渣を得、この油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄色油状残渣として標題化合物(6) 1.20gを得た。(収率; 28%)

【0101】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ(ppm) 1.33(2H, dq, J=3.6Hz, 12Hz), 1.68(2H, bd, J=12Hz), 1.77-1.90(1H, m), 1.96(2H, dt, J=2.4Hz, 12Hz), 2.42(2H, d, J=7.2Hz), 2.87(2H, bd, J=12Hz), 3.48(2H, s), 3.96(3H, s), 3.98(3H, s), 6.17(1H, s), 6.73(1H, s), 7.21-7.32(5H, m), 7.62(1H, s).

21

FAB-MS; $m/z=394(M+H^+)$.【 0 1 0 2 】 ⑤ 1-ベンジル-4-[3-(4,5-ジメトキシ-2-
カルボキシフェニル)-2-オキソ]プロピルピペリジン

前記化合物(6) 1.07g(2.72mmol)をエタノール(15ml)に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 15mlを加え、窒素雰囲気下、20分間加熱還流した。氷冷下、1N-塩酸にて中和後、減圧濃縮してエタノールを除去し、これに飽和食塩水を加え、塩化メチレンにて抽出し、乾燥後、減圧濃縮して淡黄色油状残渣 1.05gを得た。この油状残渣をクロロホルムに溶解し、n-ヘキサンを徐々に加えて白色 10

22

粉体を析出させ、白色粉体として標題化合物 0.85gを得た。(収率; 76%)

【 0 1 0 3 】 融点; 120℃以上.

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1.70(2H, bq, $J=12Hz$), 1.81(2H, bd, $J=12Hz$), 1.92-2.04(1H, m), 2.45(2H, d, $J=6.4Hz$), 2.60(2H, bt, $J=12Hz$), 3.35(2H, bd, $J=12Hz$), 3.86(3H, bs), 3.90(3H, s), 3.90-4.00(2H, m), 4.06(2H, bs), 6.61(1H, s), 7.32-7.48(5H, m), 7.61(1H, s).

FAB-MS; $m/z=412(M+H^+)$.